

PRODUCTION OF DONEPEZIL

Publication number: JP11171861 (A)

Publication date: 1999-06-29

Inventor(s): ENDO TAKASHI; IMAI AKIO; NISHIMURA HIROSHI; KANAI TAKEO +

Applicant(s): EISAI CO LTD +

Classification:

- international: C07D211/32; C07D211/00; (IPC1-7): C07D211/32

- European:

Application number: JP19970342586 19971212

Priority number(s): JP19970342586 19971212

Also published as:

JP3992806 (B2)

Abstract of JP 11171861 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To safely and profitably obtain a compound useful as an intermediate for synthesizing the subject medicine by dropping an alkali metal alkoxide to an indanone derivative and benzylformylpiperidine. **SOLUTION:** (A) A 1-indonone derivative of formula I [R is H, a halogen, a lower alkyl or a lower alkoxy; (n) is an integer of 1-4] is reacted with (C) 1-benzyl-4-formylpiperidine of formula II in the presence of (B) an alkali metal alkoxide to obtain (D) a 1-benzyl-4-[(1-indonone)-2-indenyl]methylpiperidine derivative of formula III. For example, 5,6-dimethoxy-1-indanone and a 28% sodium methoxide/methanol solution are used as the components A and B, respectively, to obtain 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanone)-2-indenyl]methylpiperidine.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-171861

(43)公開日 平成11年(1999)6月29日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 211/32

識別記号

F I
C 0 7 D 211/32

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-342586

(22)出願日 平成9年(1997)12月12日

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 遠藤 隆志

茨城県鹿島郡波崎町土合南 3-14-16

(72)発明者 今井 昭生

茨城県鹿島郡神栖町深芝南 3-2-3-601

(72)発明者 西村 博

茨城県鹿島郡波崎町太田新町 1-3-4

(72)発明者 金井 武夫

茨城県鹿嶋市宮中 4680-103

(54)【発明の名称】 ドネベジルの製造法

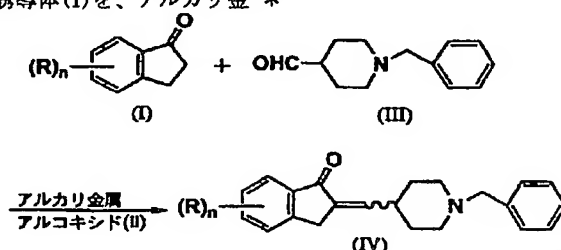
(57) 【要約】

【課題】 医薬として優れた作用を有する塩酸ドネペジルの製造前駆体である、1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジニ誘導体(IV)の、工業的・経済的に優れた新規製造方法を提供する。

【解決手段】 1-インダノン誘導体(I)を、アルカリ金 *

* 属アルコキシド(II)の存在下に1-ベンジル-4-ホルミル
ピペリジン(III)と反応させる。(式中、Rは水素原
子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキ
シ基を、nは1~4の整数を意味する。)

【化1】

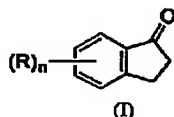


1

【特許請求の範囲】

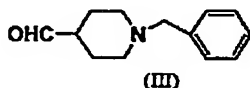
【請求項1】 下記一般式で表される1-インダノン誘導体(I)

【化1】



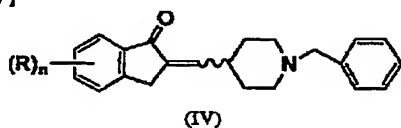
(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、nは1~4の整数を意味する。)をアルカリ金属アルコキシド(II)の存在下に、下記化学式で表される1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)

【化2】



と反応させることを特徴とする、下記一般式で表される1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法。

【化3】



(式中、Rおよびnは、前記と同様の意味を有する。)

【請求項2】 アルカリ金属アルコキシド(II)がナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウム・t-ブトキシドから選ばれた1種である請求項1記載の1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法。

【請求項3】 溶媒として、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、1,3-ジオキサラン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、メトキシエタノール、メタノール変性アルコール、酢酸エチル、酢酸メチルまたはトルエンから選ばれた1種以上を用いることを特徴とする請求項1または2記載の1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法。

【請求項4】 1-インダノン誘導体(I)と1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)にアルカリ金属アルコキシド(II)を滴下することを特徴とする、請求項1ないし3記載の1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法。

【請求項5】 1-インダノン誘導体(I)と1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)に、室温以上でアルカリ金属アルコキシド(II)を滴下し、さらに室温~70℃で反応することを特徴とする、請求項1ないし4記載の1-ベンジ

2

ル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、例えば特開昭64-79151号公報等に記載されている医薬、より具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、特に各種老人性痴呆症治療・予防剤、さらにはアルツハイマー型老人性痴呆症治療・予防剤あるいはそれらの製造中間体として有用な1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体の、工業的・経済的に優れた新規製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】従来1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体は、特開昭64-79151号公報の実施例3等に記載されているように、1-インダノン誘導体(I)と1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)を、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基の存在下に反応させ、製造されてきた。同じく特開昭64-79151号公報の発明の詳細な説明欄中に記載された、一般的製法Gにかかる製造方法2においては、1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体の別製法として、インダノン化合物(XXIII)とアルデヒド化合物(XX)をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約0℃にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによっても製造できることが記載されている。

【0003】

【本発明が解決しようとする問題点】しかし、特開昭64-79151号公報の実施例3等において塩基として使用しているリチウムジイソプロピルアミド等の強塩基は、発火性が極めて高く、かつ湿気により分解しやすい性質を有する。従って、安全性および品質保持の観点から、長期保存あるいは長距離運搬することができず、使用時調製する必要があった。また、使用にあたっては危険を伴うため細心の注意が必要であり、さらに高価でもあるため、工業的製造法には適していなかった。また同公報の製造方法2に記載された方法においては、約0℃で塩基を加える必要があり、工業的大量生産においては冷却に多大なコストを要するため、経済的に不十分であった。

【0004】このように、工業的に優れた1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体の製造方法は、まだ確立されていないのが現状であり、新たな優れた方法が求められていた。

【0005】

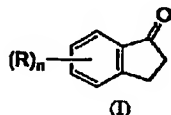
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点の改善を目指して鋭意研究を進めてきた。その結果、1-インダノン誘導体(I)と1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)にアルカリ金属アルコキシド(II)を滴下することにより、目的とする1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-

-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体を高収率・安全・容易かつ安価に製造できることを見出し本発明を完成するに至った。

【0006】続いて本発明について詳述する。本発明は、下記一般式で表される1-インダノン誘導体(I)

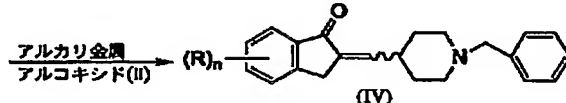
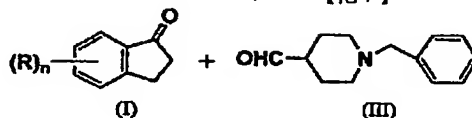
【0007】

【化4】



【0008】(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、nは1~4の整数を意味する。)を、アルカリ金属アルコキシド(II)の存在下に、下記化学式で表される1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)

【0009】

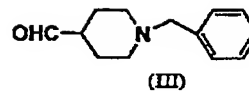


【0014】上記各一般式中、Rおよびnは、前記と同様の意味を有する。ここで、上記一般式中のRの定義における低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6のアルキル基を意味する。次に低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の低級アルキル基に酸素原子が結合した基を意味する。またハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子またはフッ素原子を意味する。

【0015】1-インダノン誘導体(I)として具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(1) 1-インダノン、(2) 2-メチル-1-インダノン (CAS登録番号: 17496-14-9)、(3) 3-メチル-1-インダノン (CAS登録番号: 6072-57-7)、(4) 4-メチル-1-インダノン (CAS登録番号: 24644-78-8)、(5) 6-メチル-1-インダノン (CAS登録番号: 24623-20-9)、(6) 5-クロロ-1-インダノン (CAS登録番号: 42348-86-7)、(7) 5-ブロモ-1-インダノン (CAS登録番号: 34598-49-7)、(8) 5-フルオロ-1-インダノン (CAS登録番号: 700-84-5)、(9) 4-メトキシ-1-インダノン (CAS登録番号: 13336-31-

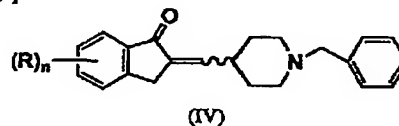
* 【化5】



【0010】と反応させることを特徴とする、下記一般式で表される1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)の製造法である。

【0011】

【化6】



【0012】ここで本発明を化学反応式で表せば、以下の通りである。

【0013】

【化7】

7)、(10) 5-メトキシ-1-インダノン (CAS登録番号: 5111-70-6)、(11) 6-メトキシ-1-インダノン (CAS登録番号: 13623-25-1)、(12) 5,6-ジメトキシ-1-インダノン (CAS登録番号: 2107-69-6)。本発明にかかる1-インダノン誘導体(I)は公知化合物であり、試薬・工業原料として入手可能である。

【0016】続いてアルカリ金属アルコキシド(II)として具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(1) ナトリウムメトキシド、(2) ナトリウムエトキシド、(3) ナトリウムプロポキシド、(4) ナトリウムイソプロポキシド、(5) ナトリウム・t-ブトキシド、(6) カリウムメトキシド、(7) カリウムエトキシド、(8) カリウムプロポキシド、(9) カリウムイソプロポキシド、(10) カリウム・t-ブトキシド。アルカリ金属アルコキシド(II)も公知化合物であり、試薬・工業原料として入手可能である。

【0017】さらに目的とする1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)として具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(1) 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン
(2) 1-ベンジル-4-[(2-メチル-1-インダノン)-2-イリデニル]

ニル]メチルピペリジン

(3) 1-ベンジル-4-[(3-メチル-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(4) 1-ベンジル-4-[(4-メチル-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(5) 1-ベンジル-4-[(6-メチル-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(6) 1-ベンジル-4-[(5-クロロ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(7) 1-ベンジル-4-[(5-ブromo-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン 10

(8) 1-ベンジル-4-[(5-フルオロ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(9) 1-ベンジル-4-[(4-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(10) 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(11) 1-ベンジル-4-[(6-メトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン

(12) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン 20

ここで、本発明にかかる1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)は分子内に二重結合を有しており、幾何異性体が存在することもあるが、本発明においては限定されず、いずれか一方の異性体であってもよい混合物であってもよい。これらの中でも、それ自身が優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、特に各種老人性痴呆症治療・予防剤、さらにはアルツハイマー型老人性痴呆症治療・予防剤であり、かつアルツハイマー型老人性痴呆症治療・予防剤として新薬承認されたドネペジル(Donepezil, 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン)の製造中間体でもある1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンが本発明の最適対象である。なお本発明にかかる1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)は、常法により、塩酸塩等の薬理学的に許容される塩に導くこともできる。

【0018】次に、本発明の製造条件について詳述する。本発明においては、攪拌容易性、反応熱制御、空気(酸素)遮断等の観点から、溶媒の利用が好ましい。ここで使用できる溶媒としては、1-インダノン誘導体(I)、アルカリ金属アルコキシド(II)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)あるいは1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン誘導体(IV)に対して不活性な溶媒であれば限定されない。溶媒として具体

的には、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、1,3-ジオキソラン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、メトキシエタノール、メタノール変性アルコール、酢酸エチル、酢酸メチルおよびトルエン等を挙げることができ、これらは単独でもよいし、2種以上の混合物であってもよい。混合物として利用する場合の組み合わせも限定されないが、例えばTHF/メタノール、トルエン/エタノール等を挙げることができる。またその混合比率も限定されない。溶媒の利用量も限定されないが、通常は1-インダノン誘導体(I) 1gに対して、0~100mlを、より好ましくは0.5~50mlを、さらに好ましくは1~30mlを利用する。

【0019】アルカリ金属アルコキシド(II)の使用量も限定されないが、通常は1-インダノン誘導体(I)に対して0.7~2.0当量が好ましく、より好ましくは0.8~1.5当量であり、さらに好ましくは0.9~1.3当量である。なお、アルカリ金属アルコキシド(II)は固体(粉末)のまま添加してもよいし、溶液として滴下してもよい。

【0020】続いて1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)の使用量も限定されないが、通常は1-インダノン誘導体(I)に対して0.7~2.0当量が好ましく、より好ましくは0.8~1.5当量であり、さらに好ましくは0.9~1.3当量である。なお1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(II I)は、特開昭64-79151号公報の実施例3(a)に記載された方法等に従って、製造することができる。

【0021】本発明における反応温度も限定されず、任意の温度において実施できる。ただし、収率・製品純度・反応時間等の観点からは、1-インダノン誘導体(I)と1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(III)に、室温以上でアルカリ金属アルコキシド(II)を添加または滴下し、さらに室温~70℃で反応することが最も好ましい結果を与える。

【0022】反応時間は、溶媒の使用量、反応温度等により異なるが、通常は数時間以内に終了する。本発明によって得られた生成物は高い純度を有しており、そのまま次工程の原料とすることもできるが、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の常法により精製することもできる。

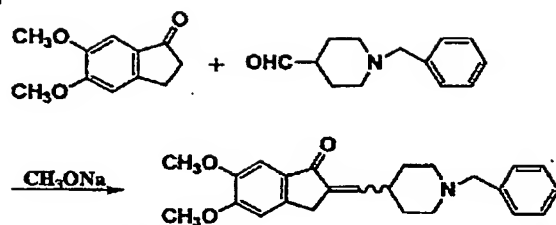
【0023】続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例および比較例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【実施例】実施例1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成
(テトラヒドロフラン溶媒)

【0024】

【化8】

7



【0025】100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol, 1.2当量) およびTHF30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol, 1.2当量)を17~21℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水 40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率: 89.1%)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.59-1.78(4H, m), 2.08-2.93(5H, m), 3.54(2H, s), 3.59(2H, d, J=2.0Hz), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 6.67(1H, dt, J=9.5, 2.0Hz), 6.90(1H, s), 7.29(1H, s), 7.21-7.39(5H, m).

【0026】実施例2 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (テトラヒドロフラン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol)およびTHF 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol)を37~42℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水 40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.4gを得た。(収率: 86.5%)

【0027】実施例3 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (テトラヒドロフラン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol)およびTHF 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol)を60~62℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.0gを得た。(収率: 76.3%)

【0028】実施例4 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (ジメトキシエタン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピ

ペリジン 2.5g (12.3mmol)およびジメトキシエタン30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol)を39~45℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.4gを得た。(収率: 86.5%)

【0029】実施例5 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (ジオキサン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol)およびジオキサン30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol)を21~26℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率: 89.1%)

【0030】実施例6 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (1,3-ジオキソラン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol)、1,3-ジオキソラン30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g (12.4mmol)を60~64℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.3gを得た。(収率: 84.0%)

【0031】実施例7 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (メタノール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g (10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g (12.3mmol)およびメタノール 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 12.4g (12.4mmol)を64~64℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間撹拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した

10

20

30

40

50

結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.6gを得た。(収率: 91.6%)

【0032】実施例8 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (メタノール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびメタノール 40mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 12.4g(12.4mmol)を63~66℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.6gを得た。(収率: 91.6%)

【0033】実施例9 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (エタノール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびエタノール 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を62~63℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.6gを得た。(収率: 91.6%)

【0034】実施例10 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (エタノール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびエタノール 40mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を62~65℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.3gを得た。(収率: 84.0%)

【0035】実施例11 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (イソプロピルアルコール溶媒)

100ml四頸フラスコを窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)、イソプロピルアルコール(IPA, 30ml)を仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 12.4g(12.4mmol)を61.5~69℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で

洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.2gを得た。(収率: 81.4%)

【0036】実施例12 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (イソプロピルアルコール溶媒)

100ml四頸フラスコに5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびIPA 40mlを仕込み、窒素気流下、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)/IPA 20mlを32~33℃で滴下した。滴下終了後、反応液に水40mlを加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.4gを得た。(収率: 86.5%)

【0037】実施例13 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (メトキシエタノール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびメトキシエタノール30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を40~45℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(3ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.7gを得た。(収率: 94.1%)

【0038】実施例14 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (メタノール変性アルコール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)、メタノール変性アルコール 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を23~26℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.4gを得た。(収率: 86.5%)

【0039】実施例15 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (メタノール変性アルコール溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)、メタノール変性アルコール 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を59~62℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄

し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率：89.1%)

【0040】実施例16 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (酢酸エチル溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)および酢酸エチル30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を40~44℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を酢酸エチル(30ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率：89.1%)

【0041】実施例17 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (酢酸メチル溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)および酢酸メチル 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を57℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を酢酸メチル、メタノール(6ml)、水(50ml)及びメタノール(6ml)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶3.1gを得た。(収率：78.9%)

【0042】実施例18 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (酢酸メチル溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)および酢酸メチル 30mlを仕込み、冷却下、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を21~29℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を酢酸メチル、メタノール(6ml)、水(50ml)及びメタノール(6ml)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.4gを得た。(収率：86.5%)

【0043】実施例19 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (トルエン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびトルエン30mlを仕込み、加温下、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 12.4g(12.4mmol)を60~64℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をトルエ

ン、メタノール(6ml)、水(50ml)及びメタノール(6ml)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 2.8gを得た。(収率：71.2%)

【0044】実施例20 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (トルエン溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)およびトルエン30mlを仕込み、冷却下、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を24~27℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をトルエン、メタノール(6ml)、水(50ml)及びメタノール(6ml)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.2gを得た。(収率：81.4%)

【0045】実施例21 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (THF/メタノール系混合溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)、混合溶媒(THF:メタノール=1:1) 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を28~34℃で滴下した。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液に水40mlを加えた後、氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水(50ml)及びメタノール(6ml×2)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率：89.1%)

【0046】実施例22 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (トルエン/エタノール系混合溶媒)

100ml四頸フラスコ内を窒素置換後、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.0g(10.4mmol)、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン 2.5g(12.3mmol)、混合溶媒(THF:メタノール=1:1) 30mlを仕込み、28%-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 2.4g(12.4mmol)を滴下した(32~39℃)。滴下終了後、そのまま1時間攪拌を継続した。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をメタノール(6ml)、水(50ml)及びメタノール(6ml)で洗浄し、25℃で乾燥して、標題化合物の結晶 3.5gを得た。(収率：89.1%)

【0047】比較例1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジンの合成 (特開昭64-79151号公報の実施例4)

3l四頸フラスコに無水THF(250ml)とジイソプロピルアミン(24.6g)を加え、0℃にてn-ブチルリチウム/n-ヘキサン(153.6ml)を注入した。0℃にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン/無水THF溶液(42.5g/750ml)、ヘキサメチルホスホンアミド(HMP

A, 39.6g)を加えた。-78℃にて20分間攪拌後、1-ベンジ
ル-4-ホルミルピペリジン/無水THF溶液(45.0g/350ml)
を加えた。-78℃から徐々に室温まで昇温させ、室温に
て約3時間攪拌した後、1%-塩化アンモニウム水溶液 2.5
l中に加えた。有機層を分離した後、水層を酢酸エチル
(1.0l×3回)にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水
(0.5l×2回)にて洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して、10
2.5gのオイルを得た。このオイルを酢酸エチル/ヘキサ
ンから結晶化して 20.5gの結晶を得た。これを再結晶し
て18.4g(HPLC純度 97.7%)の結晶を得た。さらに母液を
濃縮して得たオイル 65.3gをシリカゲルでカラムクロマ
トグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製し
て、標題化合物の結晶 40.8gを得た。[収量・収率 4
0.8g+18.4g=59.2g(70.9%)]

最後に、本発明実施例と比較例の実施結果を以下にまと
める。

【0048】

実施例	収率	HPLC純度
1	89.1%	99.1%
2	86.5%	99.1%
3	76.3%	97.9%
4	86.5%	96.5%
5	89.1%	97.8%
6	84.0%	97.7%
7	91.6%	97.8%
8	91.6%	98.3%
9	91.6%	97.7%

HPLC条件

検出器： 紫外線吸光光度計 (測定波長：290nm)
カラム： YMC-Pack ODS-AM-302, 4.6mmφ×150mm
移動相： 水:アセトニトリル:トリフルオロ酢酸=700:300:1
流量： 0.8ml/min
注入量： 10μl
カラム温度： 35℃
面積測定範囲：主ピークの保持時間の2倍以上。
試料： サンプル約10mgを移動相10mlに溶解

【0052】上記結果から、本発明の優れた効果が明らかである。

* 10	84.0%	97.9%
11	81.4%	99.0%
12	86.5%	
13	94.1%	
14	86.5%	77.0%
15	89.1%	97.8%
16	89.1%	98.4%
17	78.9%	
18	86.5%	93.6%
10 19	71.2%	98.7%
20	81.4%	
21	89.1%	
22	89.1%	

【0049】

比較例	収率	HPLC純度
1	70.9%	

【0050】

特開昭64-79151号公報
実施例 収率(公報記載値)

3	62%
---	-----

【0051】

*